

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特 許 公 報 (B 2) 平5-3851

⑬ Int. Cl. ⁵

A 61 K 31/55

識別記号

A B R
A B S
A B U
2 4 3

庁内整理番号

7252-4C

⑭ 公告 平成5年(1993)1月18日

// C 07 D 401/12

8829-4C

発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 血管拡張剤

⑯ 特 願 昭60-68512

⑰ 公 開 昭61-227581

⑱ 出 願 昭60(1985)4月2日

⑲ 昭61(1986)10月9日

⑳ 発 明 者 日 高 弘 義 三重県津市観音寺町799-75

㉑ 発 明 者 曾 根 孝 範 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内

㉒ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

㉓ 出 願 人 日 高 弘 義 三重県津市観音寺町799-75

㉔ 代 理 人 弁理士 清水 猛

審 査 官 大 宅 郁 治

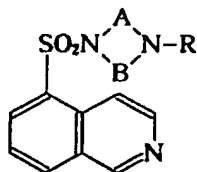
㉕ 参 考 文 献 特開 昭57-200366 (J P, A) 特開 昭58-121279 (J P, A)

欧州特許公開109023 (E P, A)

1

㉖ 特許請求の範囲

1 一般式 (I)



(式中、Aはエチレン基であつて、その炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されていてもよい。Bはトリメチレン基であつて、その炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されていてもよい。Rは水素原子を表す。)で示されるイソキノリン誘導体またはその酸付加塩を活性成分とする血管拡張剤。

発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

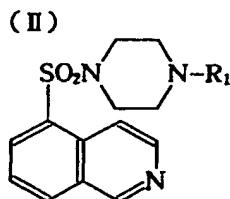
本発明は、血管拡張剤および高血圧症予防治療 20 剤に関するものである。

(従来技術)

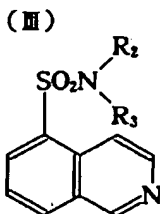
下記の式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) で示

2

される化合物は、既知の物質であり、循環器官の治療薬として有用であることが知られている。



特開昭 57-156463

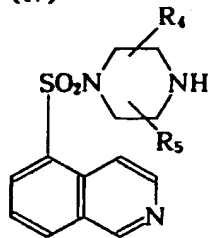


特開昭 57-200366

3

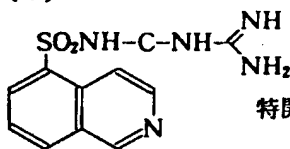
4

(IV)



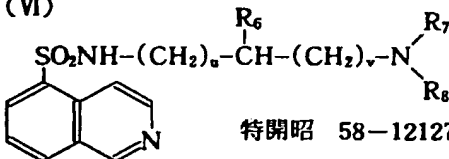
特開昭 58-121279

(V)



特開昭 59-93054

(VI)



特開昭 58-121278

〔式中、R₁はアルキル基、アリール基、アラルキル基、ベンゾイル基、シンナミル基、フロイ

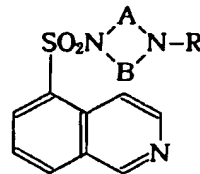
ル基または式 $-\text{CH}_2-\underset{\text{OR}'}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$ (式中、

R'は低級アルキル基を表す)で示される基、R₂, R₃は同じかもしくは異なつて水素原子、低級アルキル基であるか、互いに直接または酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基、R₄は水素原子または炭素数1ないし10のアルキル基、R₅は炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表し、Cはm個の水素原子が炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基、アラルキル基で置換された炭素数n個のアルキレン基 (nは10を越えない正の整数、mは0ないし2×nの整数)、R₆は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基またはアリール基、R₇, R₈は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基、アラルキル基または直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表し、u, vは0ないし9の整数を表す。〕

(発明の構成)

本発明は、一般式 (I)

5



(I)

(式中、Aはエチレン基であつて、その炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されていてもよい。Bはトリメチレン基であつて、その炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されていてもよい。Rは水素原子を表す。)で示されるイソキノリン誘導体またはその酸付加塩を活性成分とする血管拡張剤および高血圧症予防治療剤に関する。

本発明の一般式 (I) で示される具体的化合物としては、次の化合物を挙げることができる。

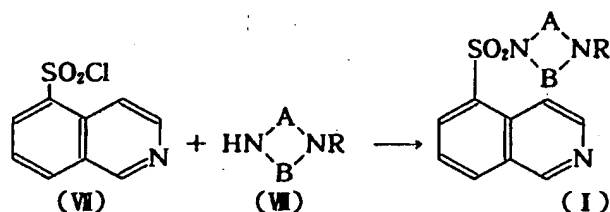
- (1) 1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモビペラジン
- (2) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモビペラジン
- (3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモビペラジン
- (4) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモビペラジン
- (5) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2, 3-ジメチルホモビペラジン
- (6) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3, 3-ジメチルホモビペラジン
- (7) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-エチルホモビペラジン
- (8) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-プロピルホモビペラジン
- (9) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソプロピルホモビペラジン
- (10) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-フェニルホモビペラジン
- (11) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-ベンジルホモビペラジン
- (12) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-エチルホモビペラジン

- (3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-プロピルホモベラジン
 (4) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ブチルホモベラジン
 (5) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ペンチルホモベラジン
 (6) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシルホモベラジン
 (7) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-フェニルホモベラジン
 (8) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジルホモベラジン

* ンジルホモベラジン

また、前記一般式 (I) で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩であつて、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸との塩、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩を挙げることができる。

本発明で活性成分として用いる一般式 (I) で示される化合物は、例えば、次式にしたがつて合成することができる。



(式中、A、B、Rは前記と同じ意味を表す。)

すなわち、5-イソキノリンスルホン酸より容易に得られる5-イソキノリンスルホン酸クロリド (VII) と式 (VIII) で示されるホモベラジン誘導体を反応させることにより得ることができる。

この反応に用いられるホモベラジン誘導体 (VIII) としては、例えば、ホモベラジン、2-メチルホモベラジン、2-エチルホモベラジン、2-プロピルホモベラジン、2-ブチルホモベラジン、2-イソブチルホモベラジン、2-フェニルホモベラジン、2-ベンジルホモベラジン、5-メチルホモベラジン、5-エチルホモベラジン、6-メチルホモベラジン、6-エチルホモベラジン、6-プロピルホモベラジン、6-ブチルホモベラジン、6-ヘキシルホモベラジン、6-フェニルホモベラジン、6-ベンジルホモベラジン、2, 3-ジメチルホモベラジン、2, 2-ジメチルホモベラジン、5, 7-ジメチルホモベラジンを挙げることができる。

この反応においては、酸受容体が存在していてもよい。酸受容体としては、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ナ

トリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンのような有機第3級アミンが挙げられる。反応溶媒としては、ジクロルメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が使用される。

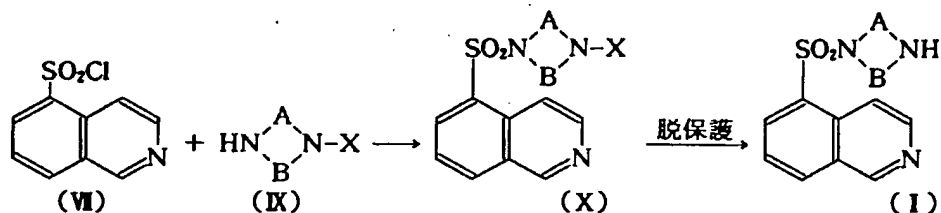
酸クロリド (VII) に対するホモベラジン誘導体 (VIII) の使用量は、酸受容体の存在する場合、1ないし10倍モルの範囲が好ましく、さらに好ましくは1ないし3倍モルであり、酸受容体が存在しない場合、2~20倍モルが好ましく、特に2~10倍モルの範囲が好ましい。

酸受容体を用いる場合、その使用量は式 (VIII) で示されるホモベラジン誘導体に対し、1ないし10当量の範囲が好ましく、1ないし6当量が特に好ましい。反応温度は通常-30~150℃で行われ、0~120℃の範囲が好ましく、0~80℃が特に好ましい。

また、一般式 (I) で示される化合物のうち、Rが水素原子の化合物は、さらに例えば、次式にしたがつて合成できる。

7

8



(式中、A、Bは前記と同じ意味を表し、Xは保護基を表す。)

保護基Xとしては、例えば、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基のようなアシル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基のようなアリルメチル、アルキルオキシカルボニル基、ベンジル基等を挙げることができる。

式 (IX) で示される化合物としては、例えば、1-ホルミル-3-メチルホモベラジン、1-アセチル-3-メチルホモベラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルホモベラジン、1-*t*-ブチルオキシカルボニル-3-メチルホモベラジン、1-ベンジル-3-メチルホモベラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-エチルベラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-プロピルベラジン等を挙げることができる。

(VI) と (IX) より (X) を得る方法は、前記 (VI) と (IX) の反応条件と同様に行うことができる。(X) より目的物 (I) を得る方法は、保護基Xによつて選択されるが、いずれも一般化している公知方法により達成できる。すなわち、例えばホルミル基、アセチル基のようなアシル基の場合は酸あるいはアルカリ加水分解、ベンジル基の場合は水素添加、ベンジルオキシカルボニル基の場合は水素添加あるいは酸分解、*t*-ブチルオキシカルボニル基の場合は酸分解により目的を達成することができる。

反応液中より目的物を単離、精製する方法としては、例えば希塩酸で抽出した水層を塩基性となし、クロロホルムのような溶媒で抽出し、濃縮残渣を再結晶するか、シリカゲルもしくはアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

本発明で提供される一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩は、

強力な血管平滑筋弛緩作用、血流量増加作用、血圧降下作用を示し、血管拡張剤および高血圧症予防治療剤として有用な物質である。

本発明化合物の平滑筋に対する作用は、家兔の上腸間膜動脈の弛緩作用により、血管拡張作用はイヌにおける大腿動脈および椎骨動脈の血流量の増加により、また、降圧作用は雄性自然発症高血圧ラットに経口投与後、尾動脈圧を非観血的に測定することにより確認した。

血管平滑筋弛緩作用は家兔より摘出した上腸間膜動脈を螺旋状として吊るし、塩化カリウムで収縮せしめ、これに本発明化合物を加えると弛緩されることにより確認した。例えば1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモベラジンを加えた場合、その完全弛緩を100%として、50%弛緩させる濃度 (ED₅₀) は0.8μMを示した。

大腿動脈、椎骨動脈の拡張作用は、イヌ (雑犬、体重8~15kg) をベントバルビタール35mg/kgの動脈内投与により麻酔し、大腿動脈および椎骨動脈には非観血的フローブ (日本光電製) を装着し、電磁血流計 (日本光電MF-27) にて血流量の測定を行うことにより確認した。この条件下で大腿動脈側鎖に挿入したポリエチレンチューブを介して、本発明化合物、例えば、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモベラジン0.3mg/kgを静脈内投与した場合、大腿動脈血流量は48%、椎骨動脈血流量は160%増加した。

さらに、ddY雄性マウスに静脈内投与した際の急性毒性値LD₅₀は73.5mg/kgであつた。これらの試験結果は、従来の技術、例えば、式 (III)、(IV) で示される化合物に比べ、薬理効果は強く、一方、毒性は弱く、本発明化合物が循環器官薬として有用性の高い化合物であることを示す。

(実施例)

本発明で活性成分として用いる化合物について、実施例により詳細に説明する。

実施例 1

5-イソキノリンスルホン酸150gに塩化チオニル1200ml、ジメチルホルムアミド0.4mlを加え、3時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残渣に塩化メチレン300mlを加え、搅拌後、濾過し、得られた結晶を減圧乾燥し、5-イソキノリンスルホン酸クロリド塩酸塩を160g得た。

5-イソキノリンスルホン酸クロリド塩酸塩5.5gを氷水50mlに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でpH6とし、メチレンクロリド100mlで抽出した。このメチレンクロリド溶液を、ホモビペラジン5.0gを含むメチレンクロリド50mlの溶液に氷冷下20分かけて滴下した。滴下後、15~20℃にて2時間搅拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。メチレンクロリドを減圧留去後、残渣をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 200g)にてカラムクロマトグラフィーを行い、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン(1) 5.1gを得た。収率84%。

IRスペクトル (cm^{-1}): 3320, 1620, 1330, 1150
NMRスペクトル ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{DCI}$): 2.1~2.7

(2H), 3.6~4.2(8H), 7.6~7.9(1H), 8.1~8.8(4H), 9.3(1H)

実施例1と同様な方法により、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモビペラジン(3)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモビペラジン(4)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-2, 3-ジメチルホモビペラジン(5)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3, 3-ジメチルホモビペラジン(6)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-エチルホモビペラジン(7)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソブチルホモビペラジン(9)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-フェニルホモビペラジン(10)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-エチルホモビペラジン(12)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-プロピルホモビペラジン(13)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシルホモビペラジン(16)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジルホモビペラジン(18)を得た。

結果を表1、表2に示す。

表

1

	(VI)塩酸塩(g)	(VII)(g)	反応温度(℃)	反応時間(hr)
1	2.77	2-メチルホモビペラジン 3.42	10~15	2
2	2.77	6-メチルホモビペラジン 3.42	10~15	2
3	2.77	2,3-ジメチルホモビペラジン 3.84	10~15	2
4	2.77	2,2-ジメチルホモビペラジン 3.84	10~15	10
5	2.77	2-エチルホモビペラジン 3.84	10~15	10
6	2.77	2-イソブチルホモビペラジン 3.12	15~20	10
7	2.77	2-フェニルホモビペラジン 3.52	15~20	15
8	1.38	6-エチルホモビペラジン 3.84	15~20	15
9	1.38	6-プロピルホモビペラジン 4.26	10~20	15
10	1.38	6-ヘキシルホモビペラジン 5.52	10~20	15
11	1.38	6-ベンジルホモビペラジン 5.7	10~20	15

		化合物	収量 (収率)	マススペ クトル (m/e)	IR吸収ス ペクトル (cm^{-1})	NMRスペクトル($\text{CD}_3\text{OD}-\text{DCI}$)
1	(3)	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-3-メチルホモピペラジ ン	2.49g (78%)	305	3330, 1620 1340, 1160	1.0-1.2(3H), 2.0-2.7(2H), 3.6-4.2(7H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.3(4H), 9.3(1H)
2	(4)	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-6-メチルホモピペラジ ン	2.55g (80%)	305	3320, 1620 1330, 1150	0.8-1.0(3H), 2.0-2.8(1H), 3.6-4.2(8H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
3	(5)	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-2,3-ジメチルホモピペラ ジン	2.39g (71%)	319	3320, 1620 1320, 1160	0.9-1.2(6H), 2.1-2.7(2H), 3.6-4.2(6H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
4	(6)	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-3,3-ジメチルホモピペラ ジン	2.46g (73%)	319	3330, 1620 1330, 1150	1.0-1.1(6H), 2.1-2.8(2H), 3.6-4.2(6H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
5	(7)	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-3-エチルホモピペラジ ン	2.74g (82%)	319	3330, 1620 1330, 1150	0.8-1.1(3H), 1.9-2.8(4H), 3.5-4.2(7H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
6	(9)	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-3-イソブチルホモピペラ ジン	2.91g (80%)	347	3340, 1620 1330, 1150	0.9-1.0(6H), 1.4-2.8(5H), 3.6-4.2(7H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
7	00	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-3-フェニルホモピペラジ ン	2.90g (75%)	367	3350, 1630 1340, 1160	2.1-2.7(2H), 3.6-4.2(7H), 7.1-7.9(6H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
8	02	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-6-エチルホモピペラジ ン	1.29g (77%)	319	3320, 1620 1330, 1150	0.8-1.0(3H), 1.1-1.8(2H), 2.2-2.8(1H), 3.6-4.2(8H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
9	03	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-6-プロピルホモピペラジ ン	1.47g (84%)	333	3330, 1620 1330, 1150	0.8-2.9(7H), 3.6-4.2(8H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
10	06	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-6-ヘキシルホモピペラジ ン	1.28g (65%)	375	3330, 1620 1340, 1150	0.8-2.0(13H), 2.2- 2.9(1H), 3.6-4.2(8H), 7.6- 7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)
11	09	1-(5-イソキノリンスルホニ ル)-6-ベンジルホモピペラジ ン	1.47g (74%)	382	3330, 1620 1340, 1140	2.1-2.8(3H), 3.6-4.2(8H), 7.2(5H), 7.6-7.9(1H), 8.1-8.8(4H), 9.3(1H)

実施例 2

5-イソキノリンスルホン酸クロリド塩酸塩 5.5g を氷水 50ml に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 6 とし、メチレンクロリド 100ml で抽出した。このメチレンクロリド溶液を 1-ベンジ
ルオキシカルボニル-3-メチルホモピペラジン 6.0g、トリエチルアミン 3.5g を含むメチレンク
ロリド 50ml の溶液に氷冷下、1 時間かけて滴下し
た。滴下後、5~15℃ にて 12 時間撹拌した。反応

液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。
メチレンクロリドを減圧留去し、残渣に 25% 臭化
水素酸-酢酸 30ml を加え、15~20℃ にて 5 時間撹
拌した。この反応液を氷水 100ml にあけ、5N-苛
性ソーダ溶液にて pH 10 とし、クロロホルムで抽出
した。クロロホルムを水洗し、硫酸マグネシウム
で乾燥し、クロロホルムを減圧留去した。残渣を
シリカゲル (ワコーゲル C-200, 200g) でカラ
ムクロマトグラフィー (展開溶媒 3%-メタノー

ル/クロロホルム)を行い、1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモピペラジン (2) 3.38 gを得た。収率53%。

マスペクトル (m/e): 305

IRスペクトル (cm⁻¹): 3320, 1620, 1330, 1150 5

NMRスペクトル (CD₃OD-DCI): 1.0~1.2 (3H)、2.0~2.8(2H)、3.6~4.2(7H)、7.6~7.9 (1H)、8.1~8.8(4H)、9.3(1H)

実施例 3

1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン 5 gをメタノール40mlに溶解し、1N-塩酸を加え、溶液のpHを6.0に調整した。溶媒を減圧下留去し、メタノールおよびエーテルより再結晶し、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン1塩酸塩を得た。融点219~221℃ (分解)。

元素分析値: C: 51.50%, H: 5.88%, N: 12.90%

同様にして表3に示す化合物の1塩酸塩を得た。

表 3

化合物	元素分析値(%)		
	C	H	N
(3)	52.44	6.12	12.23
(5)	54.35	6.45	11.59
(10)	59.83	5.70	10.15
(13)	60.20	5.85	9.96

試験例 1

家兔(日本在来種、体重約3kg)を放血致死後、開腹し、上腸間膜動脈を摘出する。血管を常法にしたがい、2mm×25mmに螺旋状に切り、95% O₂: 5%CO₂の混合ガスを通したクレブス・ヘンスライト栄養液を満たした20mlオーガンバスに吊るす。血管の一方を当尺性トランスデューサーに接続し、15gの荷重をかけると、血管の収縮および弛緩反応がトランスデューサー(日本光電FDピックアップTB-912T)にかかる荷重として記録される。15~20mmolKCl水溶液でKClの最大収縮のほぼ1/2量の収縮条件下に、本発明化合物の塩酸塩を加え、その弛緩作用を観察した。その完全弛緩を100%とし、50%弛緩させる濃度

(ED₅₀値)を表4に示した。

表 4

化合物No.	ED ₅₀ 値(μM)
(1)	0.8
(2)	4.0
(3)	1.6
(4)	1.6
(5)	8
(6)	10
(7)	6
(9)	4
(10)	12
(12)	3
(13)	11
(16)	12
(18)	10

試験例 2

体重300~350gの雄性自然発症高血圧ラット(SHR, Wister Kyoto)に、被験溶液を強制的に経口投与し、尾動脈圧を非観血的に測定した。被験溶液は、投与液量が体重100g当たり1mlになるように蒸留水に溶解して調整した。収縮期圧は、ラットを30~32℃の保温箱に約10分間置き、非観血式血圧測定装置で測定した。薬物投与直前および投与後1, 2, 4, 6時間後に血圧を測定した。降圧作用は、投与直前の血圧との差(ΔP, mmHg)で評価した。表5に降圧(ΔP)の最大値を示した。また、比較物質についてもΔPの最大値を求め、表6に示した。

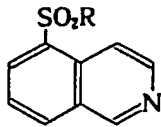
表 5

化合物	投与量mg/kg	ΔP _{max} (mmHg)
(1)	100	80
(3)	100	65
(13)	100	43

比較例

15

16



表

6

R	投与量 mg/kg	ΔP_{max}
$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	100	31
	100	11

表

7

化合物No.	静脈内投与量 (mg/kg)	大腿動脈血流量 増加(%)	椎骨動脈血流量 増加(%)
(1)	0.3	48	160
(3)	0.3	35	78
(18)	0.3	45	110
 (比較例)	1	69	98

試験例 4

ICR♂マウスに静脈内投与し、急性毒性値を求めた。結果を表8に示す。

表

8

化合物No.	LD_{50} , mg/kg
(1)	73.5
(3)	120
(18)	197

35

40

R	投与量 mg/kg	ΔP_{max}
	100	10

試験例 3

10 イヌにおける大腿動脈、椎骨動脈血流量に対する作用

本文中に述べた方法にしたがつて実験を行った。結果を表7に示す。

化合物No.	LD_{50} , mg/kg
 (比較例)	29